

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

DAS VERHALTEN DER SERUMENZYME
BEIM FRISCHEN MYOKARDINFARKT
UNTER THROMBOLYTISCHER THERAPIE

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hannelore Müller geborene Rosenfeld

aus Berlin

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

DAS VERHALTEN DER SERUMENZYME
BEIM FRISCHEN MYOKARDINFARKT
UNTER THROMBOLYTISCHER THERAPIE

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hannelore Müller geborene Rosenfeld

aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med.Hans W. S p i e r
Referent: Professor Dr.med.Peter K ö r t g e
Korreferent: Professor Dr.med.Helmut C o p e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 28.5.1968



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Methodik	6
1) Untersuchungsgut	6
2) Therapieschema	7
3) Methodik der Auswertung	8
III. Ergebnisse	10
IV. Diskussion	11
1) Pathophysiologische Voraussetzungen	11
2) Analyse des Kurvenverlaufs	12
3) Kritik der Bestimmungsmethoden	14
4) Abhängigkeit der Serumenzymaktivitäten von der Therapieart	15
V. Zusammenfassung	17
VI. Anhang: Tabellen I - XI	18
Literaturverzeichnis	I
Lebenslauf	

I. E I N L E I T U N G

Die Bestimmung der Serumenzyme wurde 1954 durch La Due, WROBLEWSKI et al. (19) in die Diagnose des Herzinfarktes eingeführt. Im Tierversuch gelang es, Beziehungen zwischen der Größe des Infarktbezirks und der Höhe der Enzymkonzentrationen nachzuweisen (1). SCHMIDT et al. (28) zeigten, daß für jedes Organ ein spezifisches Enzymverteilungsmuster besteht, das bei einer Organerkrankung in vergleichbarer proportionaler Zusammensetzung im Serum gefunden werden kann. Zur Objektivierung des Herzinfarktes hat die Enzymdiagnostik neben dem EKG wesentlich beigetragen. In 95% der Herzinfarkte werden Erhöhungen der Aktivitäten der CPK, GOT und LDH gefunden (2,18,22). Eine Erhöhung der SGPT erfolgt nur in etwa 60% (4). Der Anstieg der Enzyme im Serum kann zu verschiedenen Zeitpunkten nachgewiesen werden. Bereits nach 2 - 4 Stunden zeigt sich ein Anstieg der Creatinphosphokinase (CPK), bzw. nach 4- 6 Stunden der Glutamatoxalacetat - Transaminase (GOT) (32). Lactatdehydrogenase (LDH)- Erhöhungen im Serum finden sich erst nach 24 - 48 Stunden, damit ist die LDH zur Späterfassung von Herzinfarkten geeignet. Die Bedingungen für die Schnelligkeit des Enzymaustritts aus der Zelle sind noch wenig bekannt. Die Art der Bindung der Enzyme an Cytoplasma bzw. Zellorganelle sowie ihre Abhängigkeit von p_H und Ionenstärke spielen dabei eine Rolle (12,15).

Die genannten Serumenzyme bieten beim Herzinfarkt - ohne Beeinflussung durch Begleiterkrankungen oder Reinfarkte - ein gesetzmäßiges Verhalten. Nach STICH et al. (32) steigt die CPK - Aktivität 2 - 4 Stunden nach dem Infarkt an und erreicht ihr Maximum nach 18 - 30 Stunden. Am 4.- 5.Tag ist sie wieder normalisiert. Die Aktivität der GOT

steigt 4 - 6 Stunden nach dem Infarktbeginn an, zeigt ihr Maximum 24 - 36 Stunden nach dem Infarkt und kehrt nach 5 - 7 Tagen zu Normwerten zurück. LDH - Erhöhungen zeigen sich erst 24 - 48 Stunden nach Infarktbeginn, die Normalisierung erfolgt nach 7 - 11 Tagen (32). Ein früheres Erreichen der Maxima fanden SCHNEIDER et al. (31) bei Patienten mit zeitlich eindeutig festlegbarem Infarkt - schmerzbeginn: CPK nach 12 Stunden, GOT nach 15 Stunden, LDH nach 30 - 36 Stunden. Untersuchungen mit Fermentinjektionen beim Tier ergaben einen 2-phasigen, jeweils exponentiellen Abfall der Enzymkonzentration im Serum (3). Der erste exponentielle rasche Abfall entspricht nach HESS (15) der Diffusion in den vasculären und extravasculären Raum, die 2.Phase zeigt die eigentliche Elimination, die durch die Inaktivierung des Enzyms im Rahmen des Eiweißumsatzes gegeben ist. Genauere Untersuchungen über den Verlauf der Serumenzymaktivitäten in den ersten Stunden nach Infarkt ereignis beim Menschen liegen bisher im Schrifttum noch nicht vor.

Als neue Behandlungsmethode bei thrombotischen Verschlüssen wurde die thrombolytische Therapie mit Streptokinase (SK) eingeführt (8,9,13,24). Ihre Anwendung bei der Behandlung der peripheren Gefäßverschlüsse konnte durch angiographische Untersuchungen und sichtbaren klinischen Erfolg gesichert werden (30). Da beim Myokardinfarkt im Einzelfall nicht gesichert werden kann, ob eine Thrombose oder ein Gefäßverschluß anderer Ursache vorliegt und der Nachweis einer erfolgreichen Thrombolyse durch Angiographie bei diesem Krankheitsbild aus ärztlicher Sicht nicht zu vertreten ist, wurde in einer Gemeinschaftsuntersuchung mehrerer Kliniken versucht, anhand von verschiedenen Parametern den Einfluß dieser Behandlung auf den frischen Herzinfarkt zu prüfen. In ersten Veröffentlichungen -

lichungen konnte dargelegt werden, daß im Vergleich mit der herkömmlichen Antikoagulantientherapie die Letalität von 21,7 % auf 14,1 % im Zeitraum der ersten 40 Tage nach Infarkt verringert wurde (29), während sich ebenfalls unter Streptokinasebehandlung die elektrokardiographischen Zeichen des Myokardinfarktes rascher zurückbildeten (23). Neben dem Vergleich der Letalität und des EKG-Verlaufs bot sich die Kontrolle der Enzymaktivitäten als weiterer Parameter an¹⁾.

Einzelne Enzymbestimmungen werden in der Klinik zur Sicherung der Diagnose des Herzinfarktes als ausreichend angesehen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, unabhängig von einer Bewertung der thrombolytischen Therapie mit Streptokinase anhand von Enzymverlaufskurven zu demonstrieren, daß durch wiederholte Einzelbestimmungen beim einzelnen Patienten die Serumenzyme zum Vergleich verschiedener Patientengruppen geeignet sind. Es soll versucht werden, die Enzymkinetik differenter Patientengruppen mathematisch zu erfassen und dadurch einen Vergleich zu ermöglichen.

1) Den unter Nr.17, 23 und 29 des Literaturverzeichnisses genannten Klinikdirektoren danke ich für die Erlaubnis zur Auswertung der Krankenpapiere.

II. M E T H O D I K

1. Für die in dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen standen Enzymbestimmungen von 118 Patienten zur Verfügung. Diese im Vergleich zu dem Gesamtuntersuchungsgut der sechs Kliniken (558 Pat.) (SCHMUTZ - LER et al., 1966) geringe Anzahl erklärt sich daraus, daß bei zahlreichen Kranken nur ein oder zwei Enzymbestimmungen durchgeführt wurden. Diese Zahl reichte zwar aus, um die Diagnose Herzinfarkt zu sichern, ermöglichte jedoch keine Aussage über den Verlauf der Enzymaktivitäten. Insgesamt wurden an den verbleibenden 118 Patienten 1 241 Bestimmungen durchgeführt, im Mittel 10,5 Bestimmungen pro Patient. In Tab. I ist die Zahl der Bestimmungen nach Enzymgruppen und Behandlungsmethoden aufgeschlüsselt. Tab. II zeigt die Differenzierung des Patientenguts nach Behandlungsmethode, Alter und Geschlecht. Bei sämtlichen Kranken war der Herzinfarkt sowohl durch charakteristische Enzymanstiege als auch durch entsprechende elektrokardiographische Zeichen (tiefes Q, R-Verlust, negatives T, hoher Abgang der ST-Strecke) gesichert. Eine weitere Unterteilung des Patientenkollektivs nach der Infarktlokalisation ist bei der Untersuchung von Enzymverläufen nicht erforderlich (6). Bei der Auswertung der Krankenpapiere zeigte sich hinsichtlich der mit Antikoagulantien behandelten Patientengruppe (AK) keine gute Übereinstimmung der Alters- und Geschlechtsverteilung mit der Streptokinasegruppe (SK). Bei der geringen Patientenzahl in der Antikoagulantiengruppe ist eine Mittelwertsberechnung aus den vorhandenen Enzymwerten nicht vertretbar. Aus diesen Gründen wurden die folgenden Untersuchungen auf die 94 mit Streptokinase behandelten Patienten beschränkt.

Die Unterteilung in früh- und spätbehandelte Patienten-Gruppen (SK-früh; SK-spät) ergab sich aus der von SCHMUTZLER et al. (29) vorgenommenen Unterteilung. Es wurde hypothetisch davon ausgegangen, daß frühzeitig (innerhalb von 3 Stunden nach Infarktbeginn) zur Behandlung kommende Patienten günstigere Behandlungschancen besitzen.

2. Die Durchführung der thrombolytischen Therapie mit SK erfolgte nach dem Schema von SCHMUTZLER und KOLLER (29,30). Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 40 Tage. Für die Auswertung in dieser Arbeit wurde der Verlauf der Enzymaktivitäten nur bis zum Erreichen der Normgrenze verfolgt (CPK, GOT, GPT bis zum 7.Tag, LDH bis zum 15.Tag). Reinfarkte wurden nicht berücksichtigt.
3. Die Enzymbestimmungen wurden im UV-Test nach WARBURG mit Hilfe von Testkombinationen der Firma BOEHRINGER (Mannheim) durchgeführt (16,33). Die Aktivitäten von Creatinphosphokinase (CPK), Glutamatoxalacetat- (GOT) und Glutamatpyruvat (GPT)- Transaminase sowie von Lactatdehydrogenase (LDH) im Serum werden in mU/ml angegeben. Als maximale Lagerungszeit von der Entnahme bis zur Bearbeitung der Seren wurden 12 Stunden bei Temperaturen bis höchstens 25° angesehen. Der hierbei entstehende Aktivitätsverlust ist für GOT, GPT und LDH nur gering, betrifft alle Bestimmungen gleich und beträgt etwa 3 - 4 % (5,7).

Im Gegensatz dazu ist CPK nur kurzfristig unverändert haltbar (5,7,10,26,31), so daß bei den hier verwandten Enzymbestimmungsmethoden mit veränderten Werten bei entsprechender Latenzzeit gerechnet werden muß. Erst 1967 wurden verbesserte Bestimmungsmethoden ange-

geben (10,26), die zur Zeit der vorgelegten Untersuchungen noch nicht zur Verfügung standen. Die Darstellung der gewonnenen Ergebnisse ist jedoch vertretbar, da beide untersuchten Kollektive gleichermaßen von diesem Nachteil betroffen sind und die Untersuchung des zeitlichen Verhaltens der Enzymaktivitäten - nicht der absoluten Höhe - für die Fragestellung von Interesse ist.

Die Differenzierung der LDH-Isoenzyme mit genauer Bestimmung des für die Herzmuskelzelle spezifischen LDH-Isoenzymmusters wurde von den beteiligten Kliniken nicht durchgeführt.

4. Methodik der Auswertung

Ein statistischer Test zum Vergleich der Enzymaktivitäten zu verschiedenen Zeitpunkten ist nicht möglich, da aufgrund des Verlaufs der Enzymaktivitäten bereits beim Einzelpatienten deutliche Unterschiede bestehen (Anstieg, Gipfel, Abfall zur Norm) und die erhaltenen Parameter in der Funktion nicht linear vorkommen (17). Parallel zu den eigenen Untersuchungen wurde im Institut für Biometrie und Statistik der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor Prof.Dr.B. SCHNEIDER) versucht, mit Hilfe eines Elektronenrechners den Verlauf der Enzymaktivitäten von CPK und GOT bei den genannten Patientengruppen zu ermitteln. Bei der Programmierung entstand die Schwierigkeit, alle biologischen Gegebenheiten zu erfassen. Die erste Auswertung durch KÖRTGE et al., 1967 (17) nach der Grundformel $Y = A \cdot (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_2 \cdot t})$ ergab, daß die Maxima der Enzymkonzentrationskurven deutlich unter den im Durchschnitt beim Infarkt bestehenden Maximalgrößen lagen. Eine weitere Verfeinerung dieser Metho-

de wird erst möglich sein, wenn noch zahlreichere Bestimmungen beim Einzelpatienten vorliegen.

In einer Voruntersuchung an einem Teil des Patientenguts gelang es PRAETORIUS und KÖRTGE (25), auf geometrische Weise den Verlauf der Enzymaktivitäten von CPK und GOT darzustellen. Hierbei wurden zunächst die Einzelbestimmungen aller Patienten der jeweiligen Gruppen während der ersten 24 Stunden in kurzen Zeiträumen zusammengefaßt und hieraus einfache Mittelwerte errechnet. Diese Mittelwerte wurden auf halblogarithmischem Papier aufgetragen und anschließend versucht, mit einer bereits für andere Untersuchungen von NEUHAUS et al. (21) verwendeten Methode den Kurvenverlauf mathematisch zu definieren.

Nach HESS (15) verläuft sowohl der erste Abfall der Enzymaktivität nach dem Maximum als auch der langsamere Abfall zur Normgrenze exponentiell. Deshalb wurde zunächst die sich durch die Mittelwerte im Endteil ergebende Gerade geometrisch bestimmt: $y_4 = D \cdot e^{-k_4 \cdot t}$. Hiervon wurden die nicht mehr auf dieser Geraden liegenden Werte während des ersten exponentiellen Abfalls subtrahiert und die errechneten Differenzen eingezeichnet. Dabei ergab sich nach derselben Methode eine weitere Gerade: $y_3 = C \cdot e^{-k_3 \cdot t}$. Die hiermit nicht erfaßten Mittelwerte im ansteigenden Teil der Kurve lagen in der Regel nach Subtraktion von y_3 und y_4 auf einer weiteren Geraden: $y_2 = B \cdot e^{-k_2 \cdot t}$. In der CPK-Frühgruppe (CPK-früh) und CPK-Spätgruppe (CPK-spät) wurden auf diese Weise die Mittelwerte der ersten Stunden nicht vollständig erfaßt, so daß die Einführung eines weiteren Gliedes in gleicher Weise erforderlich war $y_1 = A \cdot e^{-k_1 \cdot t}$. Somit ergab sich aus allen Teilfunktionen jeweils eine Kurve nach der Gleichung:

$$y = +A \cdot e^{-k_1 t} - B \cdot e^{-k_2 t} + C \cdot e^{-k_3 t} + D \cdot e^{-k_4 t}$$

bzw.

$$y = -B \cdot e^{-k_2 t} + C \cdot e^{-k_3 t} + D \cdot e^{-k_4 t}$$

Die so erhaltenen mathematisch charakterisierten Verläufe der Enzymaktivitätskurven der früh- bzw. spät-behandelten Patienten wurden miteinander verglichen.

III. ER G E B N I S S E

In Abb.1 - 7 sind die zu verschiedenen Zeitpunkten errechneten Mittelwerte der Serumenzymaktivitäten der CPK, GOT, LDH und GPT dargestellt.

Bei der GPT wurden nur selten über der oberen Normgrenze liegende Mittelwerte festgestellt. Es erscheint daher nicht sinnvoll, den Kurvenverlauf wie bei den anderen Enzymen näher zu analysieren, zumal die abgebildeten Mittelwerte keinen einheitlichen Kurvenverlauf erkennen lassen. Die GPT wird deshalb auch nicht nach Früh- und Spätgruppe getrennt dargestellt (Abb.1).

Dagegen zeigt sich bei der CPK, GOT und LDH ein charakteristischer Verlauf der erhöhten Enzymaktivitäten. Eine Trennung nach früh- und spätbehandelten Patienten (SK-früh, SK-spät) wurde bei diesen Enzymen durchgeführt. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen (Abb. 2 - 7) zeigt sich, daß die errechneten Mittelwerte der Frühgruppe jeweils früher ansteigen und eher ein Maximum erreichen. Bei der CPK ist dieser Unterschied am deutlichsten, bei der LDH kaum noch zu erkennen.

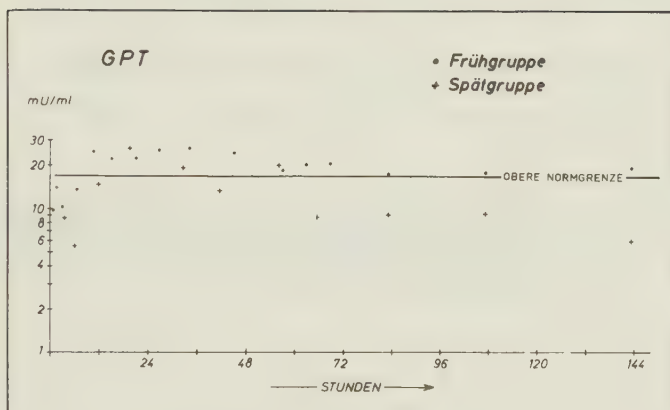


Abb. 1

Verlauf der Enzymaktivitäten der SGPT
bei Früh- bzw. Spätbehandlung des fri-
schen Myokardinfarkts mit Streptokinase
(SK)

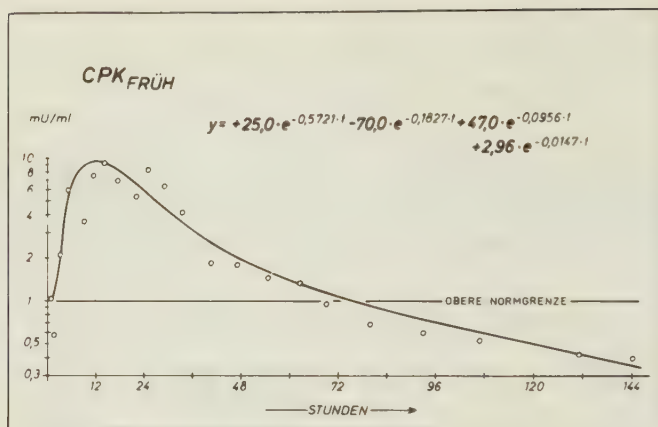


Abb.2 Verlauf der Enzymaktivitäten der CPK im Serum
bei Frühbehandlung des frischen Myokardinfarkts
mit Streptokinase (SK)

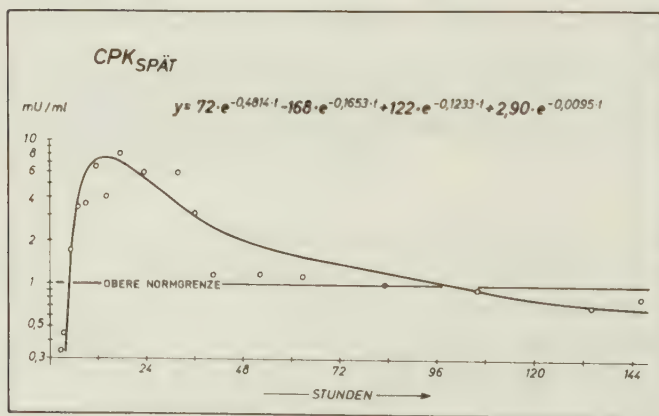


Abb.3 Verlauf der Enzymaktivitäten der CPK im Serum
bei Spätbehandlung mit Streptokinase (SK)

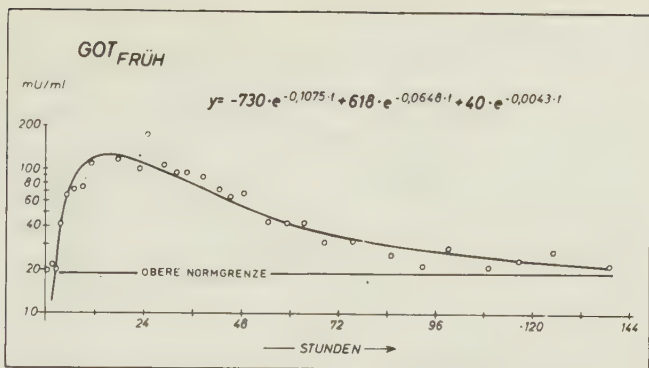


Abb.4 Verlauf der Enzymaktivitäten der SGOT bei Frühbehandlung des frischen Myokardinfarkts mit Streptokinase (SK)

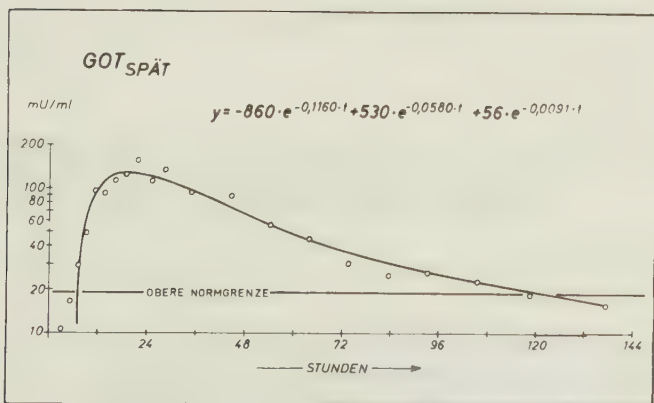


Abb. 5 Verlauf der Enzymaktivitäten der SGOT bei Spätbehandlung mit Streptokinase (SK)

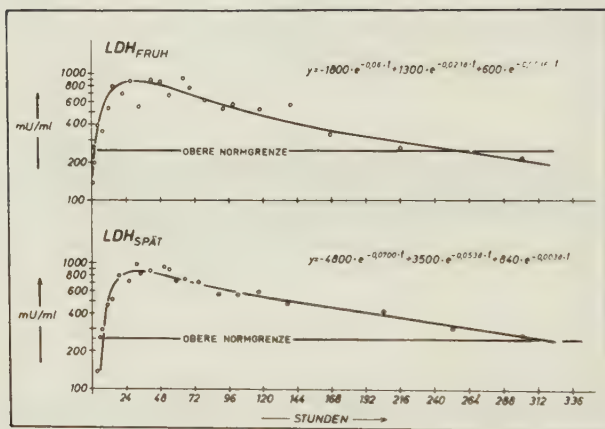


Abb.6

Verlauf der Enzymaktivitäten der LDH im Serum bei Früh- und Spätbehandlung des frischen Myokardinfarkts mit Streptokinase (SK)

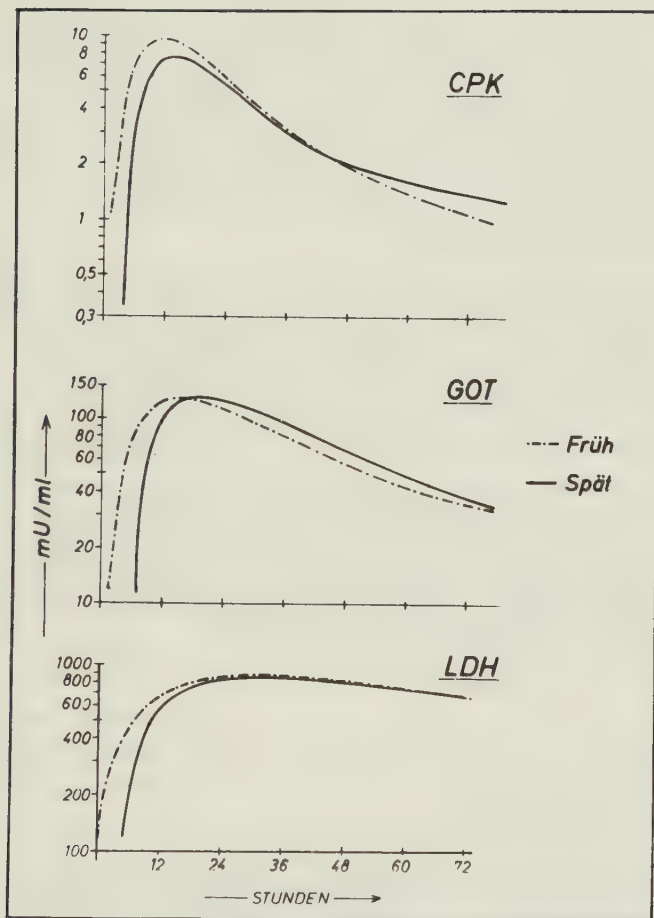


Abb. 7

Vergleichende Darstellung der errechneten Kurven der mittleren Enzymaktivitäten der CPK, GOT und LDH im Serum bei Früh- und Spätbehandlung des frischen Myokardinfarkts mit Streptokinase (SK)

Getrennt nach Behandlungsgruppen (SK-früh, SK-spät) wurde eine den Verlauf der Enzymaktivitäten charakterisierende Kurve bestimmt. Aus den Abbildungen 2 - 7 und Tabelle III geht hervor, daß das Maximum der Frühgruppe bei der CPK um 2,4 Stunden, bei der GOT um 4,2 Stunden früher und bei der LDH gleichzeitig mit der Spätgruppe erreicht wird. Die Kurvengipfel der Früh- und Spätgruppen unterscheiden sich in der Höhe nur geringfügig: Bei der CPK um 1,75 mU/ml, bei der GOT um 0,47 mU/ml und bei der LDH um 15,33 mU/ml.

Ferner ist der ansteigende Teil der errechneten Kurve bei der Frühgruppe jeweils linksverschoben, d.h. höhere Enzymkonzentrationen werden früher erreicht als in der Spätgruppe. Im Endteil der Kurven - nach dem Gipfel - werden die Unterschiede geringer. Der ansteigende Kurventeil bis zum Maximum wird durch die Konstante k_2 charakterisiert. Bei der am schnellsten ansteigenden CPK ist hier ein Unterschied erkennbar: Der Enzymanstieg findet nicht nur früher statt, sondern ist auch steiler (SK - früh: $k_2 = 0,1827$, SK-spät: $k_2 = 0,1653$).

IV. D I S K U S S I O N

Für alle in diese Arbeit aufgenommenen Patienten galt als Voraussetzung ein gesicherter transmuraler Infarkt. Als mögliche Wirkungen der thrombolytischen Therapie beim frischen Myokardinfarkt werden eine Wiedereröffnung thrombotisch verschlossener Gefäße, Verhütung der Thrombosierung der Nachbargefäße und verstärkte Durchblutung der Nekroserandgebiete angesehen (29). Da nach frühe-

ren Untersuchungen (1,27) angenommen werden kann, daß die Gesamtmenge der beim Myokardinfarkt in das Serum übertretenden Enzyme der Größe des Nekrosebezirks direkt proportional ist, muß sich bei konstanter Durchströmung der Verlauf der Enzymaktivitäten vergleichbarer Patientenkollektive entsprechen. Diese Voraussetzung ist nicht mehr gegeben, wenn die thrombolytische Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Infarktereignis einsetzt, da eine frühere Wiedereröffnung der im Infarktbezirk liegenden Gefäße zu schnellerem Einstrom der freigesetzten Enzyme in das Serum führen würde. Dadurch würde es zu einem früheren Anstieg der Enzymkonzentration im Serum sowie einem höheren Maximum kommen, da ein verstärkter Einstrom nicht schnell genug durch Verteilung und Elimination kompensiert werden kann (6).

Bei der Behandlung von Patienten innerhalb von 3 Stunden nach Beginn der Infarktsymptome (SK-früh) findet sich bei der CPK, GOT und LDH ein früherer Anstieg der Enzymkonzentrationen im Serum als bei den spätbehandelten Kranken (SK-spät). Der Anstieg prägt sich am deutlichsten bei der CPK aus und ist hier auch steiler. Bei der GOT ist der Unterschied weniger deutlich. Bei der LDH ist er kaum noch erkennbar. Die Kurvenmaxima werden früher erreicht, liegen bei der Früh- und Spätgruppe jedoch etwa auf gleicher Höhe. Da in der Frühgruppe die bei schnellerem Anstieg zu erwartenden höheren Maxima sich nicht darstellen, kann diskutiert werden, ob in der frühbehandelten Gruppe der Infarktbezirk kleiner geblieben ist, so daß die Gesamtenzymmengen und damit die Kurvenmaxima niedriger liegen(17).

Eine entsprechende Darstellung der GOT-Aktivitäten unter thrombolytischer Therapie gibt FLETCHER (9). Durch

in-vitro-Versuche konnte ein direkter Einfluß der Streptokinase auf die Enzyme von ihm ausgeschlossen werden(8). LIPPSCHUTZ et al. berichten entsprechend den hier dargestellten Ergebnissen, daß höhere Enzymaktivitätsgipfel zu schnellerem Rückgang der Aktivitäten führten (20).

Nach HESS (15) wird der erste exponentielle Abfall der Kurve durch die Enzymverteilung in den extravasalen Raum bedingt. Der zweite, ebenfalls exponentiell verlaufende Teil der Kurve - bis zur Normalisierung - verläuft weniger steil. Dieser Teil wird nur noch durch die Elimination bedingt, die durch intravasale Inaktivierung der Enzyme zustande kommt (15). Hierbei handelt es sich um einen nicht näher bekannten Stoffwechselvorgang, der durch den Myokardinfarkt selbst nicht beeinflußt wird.

Geht man von der Annahme aus, daß durch die thrombolytische Therapie die Durchströmungsverhältnisse in und um den nekrotischen Myokardbezirk verbessert werden, so liegt es nahe, den unterschiedlich raschen Anstieg der CPK, GOT und LDH im Serum hierdurch zu erklären. Bei der - wie schon länger bekannt - beim Herzinfarkt rascher ansteigenden CPK mußte aus diesem Grunde die Differenz zwischen Früh- und Spätgruppe am deutlichsten sein. Bei der langsam ansteigenden LDH ist dementsprechend der Unterschied kaum noch erkennbar. Über die Ursache des raschen Anstiegs der CPK, sowie des langsamen der LDH bei allen Myokardinfarkten können keine sicheren Aussagen gemacht werden. Von Bedeutung könnten die Lokalisation der Enzyme innerhalb der Zelle, die Bindung an Zellorganellen, sowie p_H und Ionenstärke sein (12,15). Die in den Abbildungen 2 - 7 deutlichen Differenzen der Austrittsgeschwindigkeit der Enzyme bestätigen die schon bekannte Erfahrung, daß die CPK für die Früherfassung

des Myokardinfarkts geeignet ist.

Bei der Beurteilung der Serumtransaminasen (GOT, GPT) können zu niedrige Werte durch Vitamin B₆-Mangel der Patienten vorgetäuscht werden. Da Vitamin B₆ als Coenzym der Transaminasen wirkt, führt ein Mangel im Organismus zu erniedrigten Transaminasewerten im Serum. Nach Vorinkubation der Seren mit Pyridoxal-5-phosphat steigt die Transaminaseaktivität zum Teil erheblich an und läßt damit genauere Schlüsse auf pathologische Erhöhungen zu (14). Somit sind auch bei diesen Enzymen bezüglich der Absolutwerte Bedenken angebracht. Für die hier vorliegenden Untersuchungen des Enzymaktivitätenverlaufs sind sie dennoch verwendbar, da beim Einzelpatienten stets derselbe methodische Fehler bestehen würde, der das Ausmaß der individuellen Schwankungen durch verschiedene Infarktgrößen nicht übertreffen dürfte.

Der grundsätzlich gleiche Verlauf bei allen 3 Enzymen und in beiden Patientengruppen reduziert die bereits oben zitierten methodischen Bedenken bei der CPK und der GOT hinsichtlich der absoluten Höhe der gemessenen Werte. Auf den an sich mathematisch möglichen Rückschluß auf die Menge des untergegangenen Gewebes - etwa durch Verwendung eines 3-compartment-Modells (6,17) - wird deshalb bewußt verzichtet.

Während des Untersuchungszeitraumes war eine gesonderte Bestimmung der LDH-Isoenzyme, z.B. der α -HBDH, in den 6 Kliniken noch nicht eingeführt. Bei der CPK und mit Einschränkungen auch bei der GOT ist die myokardiale Herkunft der Serumenzyme bei eindeutiger klinischer und elektrokardiographischer Diagnose kaum zu bezweifeln, bei der LDH jedoch eine abweichende Deutung denkbar. So wäre die Annahme einer LDH-Erhöhung durch Rechtsinsuffi-

zienz des Herzens mit Leberstauung naheliegend. Dagegen sprechen bei unserem Material zwei Gründe: Erstens der in der Kurvendarstellung der erhöhten Enzymaktivitäten prinzipiell gleiche Ablauf bei der CPK, GOT und LDH, der einen bedeutenden "Störfaktor" unwahrscheinlich macht. Zweitens das uncharakteristische Verhalten der SGPT (Vergl. Abb. 1), das bei regelmäßig eintretender Leberstauung eindeutiger gewesen wäre (4, 15).

Es kann deshalb von der Annahme ausgegangen werden, daß es sich bei den erhöhten Werten beider Patientengruppen um LDH myokardialer Herkunft, wahrscheinlich LDH_1 , handelt.

Der uncharakteristische Verlauf der SGPT-Aktivitäten beim Herzinfarkt (im Vergleich zur CPK, GOT und LDH) kann darauf zurückgeführt werden, daß der Gradient Herzmuskel/Serum bei der GPT gering ist (27).

Ein Signifikanztest der erhaltenen Parameter konnte nicht durchgeführt werden, da die Parameter in der Funktion nicht linear vorkommen und deshalb ihre Verteilung nicht exakt angegeben werden kann (17). Die Kurvenverläufe zeigen dennoch ein deutlich verschiedenes Verhalten in den Gruppen SK-früh und SK-spät.

Als entscheidend wird der Nachweis angesehen, daß an vergleichbaren Kollektiven bei unterschiedlicher Therapie - in diesem Falle Früh- und Spätbehandlung mit Streptokinase - eine Änderung der Enzymabläufe im Serum zu finden war. Diese Änderung läßt Rückschlüsse auf Unterschiede in der biologischen Reaktion different behandelter Patientengruppen zu. Über die anerkannte Bedeutung der Bestimmung von Enzymaktivitäten für die Diagnose des Herzinfarktes

hinaus kann die Kontrolle des Verlaufs der Serumenzym -
aktivitäten im Einzelfall oder bei einem Patientenkollek-
tiv für die Beurteilung therapeutischer Einflüsse geeig-
net sein. Hiermit erscheint die wiederholte Bestimmung
der Enzymaktivitäten als möglicher Parameter zur Beur -
teilung des Verlaufs des frischen Herzinfarktes beim
Menschen geeignet.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Verlauf der Serum-enzymaktivitäten von CPK, GOT, LDH und GPT beim frischen Myokardinfarkt unter thrombolytischer Therapie untersucht. Es wurden 1 241 Enzymbestimmungen von 118 Patienten ausgewertet. Es erfolgte eine Unterteilung des Patientenkollektivs nach dem Zeitpunkt des Therapiebeginns:

1. Einsetzen der Therapie mit Streptokinase in der 1.-3. Stunde nach Infarkteintritt (Frühgruppe).
2. Beginn der Streptokinasetherapie in der 4.-12.Stunde nach Infarktbeginn (Spätgruppe).

Anhand von Mittelwertsberechnungen wurden die Aktivitätsverläufe von CPK, GOT und LDH in mathematisch definierten Kurven dargestellt. Beim Vergleich der Gruppe der frühbehandelten Patienten mit der Spätgruppe zeigen die Mittelwertskurven der Frühgruppe einen früheren Anstieg der Enzymaktivitäten. Bei der CPK ist der Unterschied am deutlichsten ausgeprägt. Bei der LDH nur noch wenig erkennbar. Die Kurvenmaxima sind in ihrer Höhe nicht zu unterscheiden, das Maximum trat bei Frühbehandlung jedoch eher ein. Das Verhalten der SGPT war uncharakteristisch.

Der unterschiedliche Ablauf der Enzymaktivitäten im Serum bei differenter Behandlung wird diskutiert und die Kontrolle des Verlaufs der Enzymaktivitäten im Serum für die Beurteilung therapeutischer Einflüsse beim frischen Herzinfarkt vorgeschlagen.

A N H A N G

A Kurvenanalyse

B Methodik der Bestimmung der Enzymaktivitäten

C Tabellen I - XI

Kurvenanalyse

Die Aktivität der Enzyme im Serum kann durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden, die in ihrer einfachsten Form heißt:

$$y = A \cdot e^{-k_1 t}$$

Bedeutung der verwandten Symbole:

y: spezifische Aktivität zur Zeit t

A (B,C,D): spezifische Aktivität bei t=0

$k_1(k_2, k_3, k_4)$: Richtungsfaktor

t: Zeit (in Stunden)

Es zeigte sich, daß der Kurvenverlauf aus mehreren Komponenten zusammengesetzt war, die sich zum Teil überlagerten. Mathematisch konnte dementsprechend der Kurvenverlauf als eine Summe mehrerer Exponentialfunktionen dargestellt werden, deren Richtungsfaktoren jeweils different waren.

Aus dem Verlauf der Serumaktivität der CPK ergab sich eine Kurve nach der Gleichung:

$$y = + A \cdot e^{-k_1 t} - B \cdot e^{-k_2 t} + C \cdot e^{-k_3 t} + D \cdot e^{-k_4 t}$$

Aus dem Verlauf der Serumaktivitäten der GOT und LDH ergab sich eine Kurve nach der Gleichung:

$$y = -B \cdot e^{-k_2 t} + C \cdot e^{-k_3 t} + D \cdot e^{-k_4 t}$$

Methodik der Bestimmung der Enzymaktivitäten

Die Bestimmung der Enzymaktivitäten wurde nach vorheriger Übereinkunft in allen Kliniken unter gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt. Sämtliche Bestimmungen erfolgten an hämolysefreien Seren im UV-Test bei einer Wellenlänge von 366 nm, mit Glas-Küvetten von 1 cm Schichtdicke und bei einer Temperatur von 25° C.

Die Aktivität der Enzyme wurde in mU/ml angegeben. Dabei entspricht eine Einheit (U) der Enzymmenge, die bei 25° C 1 μ Mol Substrat in 1 min umsetzt. Sie wird jeweils auf 1 ml Körperflüssigkeit bezogen. 1 Millieinheit (mU) = 0,001 U.

I. Bestimmung der Aktivität der Creatin-Phosphokinase im Serum.

Der Bestimmungsansatz erfolgt unter den oben angegebenen Standardbedingungen. Bei einem Einsatz von 1 ml Serum und einem Testvolumen von 3,5 ml ($p_H = 9,0$) betrug die Reaktionszeit 10 min. Für jede Probe wurde ein Leerwert mitangesetzt. Die erste Messung der Extinktion der Probe (E_1) gegen den Leerwert erfolgte sofort nach Mischung der Lösungen, die zweite Messung nach 10 min (E_2). Daraus wird die Extinktionsdifferenz ΔE errechnet ($E_1 - E_2$), die durch die Aktivität der CPK entstanden ist. Die Höhe der Aktivität wurde anschließend aus der Formel:

$$\Delta E \cdot 106 = \text{Millieinheiten/ml}$$

errechnet. Der Umrechnungswert 106 ist gegeben durch den Extinktionskoeffizienten der verwendeten Meßgröße NADH, sowie durch die Wellenlänge, das Testvolumen und die Schichtdicke der Glas-Küvetten.

II. Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum.

Der Bestimmungsansatz erfolgte unter den oben angege-

benen Standardbedingungen. Bei einem Einsatz von 0,5 ml Serum und einem Testvolumen von 3,7 ml ($p_H = 7,4$) erfolgten die Ablesungen der Extinktion sofort und 1,2, 3 min nach Mischung aller Lösungen. Aus den Extinktionsdifferenzen/min wurde der Mittelwert gebildet und in die Berechnung

$$\Delta E/\text{min} \cdot 2240 = \text{Millieinheiten/ml}$$

eingesetzt. Der Umrechnungsfaktor 2240 ist gegeben durch den Extinktionskoeffizienten der Meßgröße NADH, sowie durch die Wellenlänge, das Testvolumen, die Serummenge und die Schichtdicke der Glas-Küvetten. Bei Extinktionsdifferenzen über 0,040/min (366 nm) wurde die Bestimmung mit verdünntem Serum wiederholt.

III. Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum.

Bei einem Einsatz von 0,5 ml Serum und einem Testvolumen von 3,7 ml ($p_H = 7,4$) Ablesungen der Extinktion sofort und 1,2,3 min nach Mischen aller Lösungen. Bilden des Mittelwertes der Extinktionsdifferenzen/min. Daraus folgt die Berechnung der GPT-Aktivität:

$$\Delta E/\text{min} \cdot 2240 = \text{Millieinheiten/ml.}$$

Bei Extinktionsdifferenzen über 0,040/min (366 nm) Wiederholung des Versuchs mit verdünntem Serum. Bei sehr hoher Anfangsextinktion wird eine Messung gegen einen Leerwert aus verdünnter Pikrinsäure-Lösung durchgeführt.

IV. Bestimmung der Aktivität der Lactat-Dehydrogenase im Serum.

Bei einem Einsatz von 0,1 ml Serum und einem Testvolumen von 3,15 ml ($p_H = 7,5$) erfolgte die erste Ablesung sofort nach dem Mischen der Lösungen, die weiteren Ablesungen nach 1,2,3 min. Anschließend wurde wieder der Mittelwert der Extinktionsdifferenzen gebildet. Bei Extinktionsdifferenz n über 0,020/min (366 nm) erfolgte eine Wiederholung der Bestimmung

mit verdünntem Serum. Die Errechnung der LDH-Aktivität erfolgte anschließend nach der Formel;

$$\Delta E/\text{min} \cdot 9550 = \text{Millieinheiten/ml.}$$

Der Umrechnungsfaktor ist wiederum gegeben durch den Extinktionskoeffizienten der Meßgröße NADH, sowie durch die Wellenlänge, das Testvolumen, die Serummenge und die Schichtdicke der Glas-Küvetten.

	CPK	GOT	LDH	GPT
Zahl der Bestimmungen	304	534	263	140
SK gesamt	248	457	234	140
SK früh	140	280	130	112
SK spät	108	177	104	28
AK gesamt	56	77	29	0

Tabelle I Anzahl der Enzymbestimmungen bei den verschiedenen Behandlungsgruppen

	SK			AK		
	Früh	Gesamt	Spät	Früh	Gesamt	Spät
Anzahl	54	94	40	6	24	18
♂	49	83	34	3	18	15
♀	5	11	6	3	6	3
♂ + ♀	57,3	57,8	58,6	63,0	62,0	61,2
Lebensalter						
♂	57,0	57,5	58,0	59,3	61,2	61,4
♀	62,4	61,4	60,5	66,7	64,2	61,7

Tabelle II Anzahl, Geschlechtsverteilung und Durchschnittsalter der untersuchten Patientengruppen

Früh CPK		Spät		Früh GOT		Spät		Früh LDH		Spät	
A	25,0		72								
B	70,0		168								
C	47,0		122	730		860		1800		4800	
D	2,96		2,90	618		530		1300		3500	
				40		56		600		840	
k ₁	0,5721		0,4814								
k ₂	0,1827		0,1653	0,1075		0,1160		0,0600		0,0700	
k ₃	0,0956		0,1233	0,0648		0,0580		0,0238		0,0538	
k ₄	0,0147		0,0095	0,0043		0,0091		0,0036		0,0038	
Höhe	9,55		7,80	127,72		128,19		880,33		865,00	
Max. t	11,8		14,2	15,3		19,5		31,2		31,2	

Tabelle III Kenngrößen der errechneten Kurven

Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{X}$	Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{X}$
1.	11	11,39	1,04	36.-38.	0		
2.	8	4,70	0,59	39.-43.	4	7,40	1,85
3.-4.	7	15,32	2,19	44.	0		
5.-6.	5	29,77	5,95	45.-50.	10	17,55	1,76
7.-8.	4	17,89	4,47	51.-52.	0		
9.-10.	5	18,34	3,67	53.-57.	5	7,14	1,43
11.-13.	5	38,74	7,75	58.-60.	0		
14.-15.	6	55,80	9,30	61.-67.	6	8,18	1,36
16.-20.	5	34,98	7,00	68.-71.	4	3,80	0,95
21.-24.	11	59,33	5,39	72.-89.	6	4,18	0,69
25.-26.	5	41,66	8,33	90.-95.	6	3,58	0,60
27.-28.	0			96.-119.	6	3,19	0,53
29.-30.	3	19,29	6,43	120.-143.	7	3,18	0,45
31.-32.	0			144.-167.	2	0,82	0,41
33.-35.	5	20,71	4,14				

Tabelle IV CPK (mU/ml)

I. Frühgruppe (Therapiebeginn mit Streptokinase
1.-3.Stunde nach Infarktbeginn)

N: Zahl der Bestimmungen, S_(x): deren Summe,
 $\bar{X}$: Mittelwert

Stundengruppe	N	S(x)	$\bar{x}$	Stundengruppe	N	S(x)	$\bar{x}$
1.	1	0,00	-	31.	0		
2.	1	0,00	-	32.-33.	3	17,85	5,95
3.	5	1,71	0,34	34.-35.	0		
4.	7	3,16	0,45	36.	3	9,63	3,21
5.-6.	10	17,15	1,72	37.-39.	0		
7.-8.	5	16,96	3,39	40.-42.	3	3,66	1,22
9.-10.	3	10,74	3,58	43.-48.	0		
11.-13.	6	39,52	6,59	49.-56.	8	10,16	1,27
14.-15.	6	23,91	3,99	57.-59.	0		
16.-20.	9	72,05	8,01	60.-66.	3	3,46	1,15
21.-22.	0			67.-71.	0		
23.-25.	4	23,73	5,93	72.-95.	9	8,93	0,99
26.	0			96.-119.	8	7,32	0,92
27.-30.	7	44,53	6,36	120.-143.	6	4,27	0,71
				144.-167.	2	1,63	0,82

Tabelle V CPK (mU/ml)
II.Spätgruppe (Therapiebeginn mit Streptokinase
ab 4.Stunde nach Infarktbeginn)

Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{X}$	Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{X}$
1.	14	274,7	19,9	45.-47.	9	584,4	64,9
2.	19	407,0	21,4	48.-50.	11	759,5	69,0
3.	6	119,1	19,9	51.-52.	0		
4.	4	165,9	41,5	53.-57.	9	391,5	43,5
5.-6.	6	395,0	65,8	58.-61.	7	312,3	44,6
7.-8.	9	649,8	72,2	62.-66.	7	321,5	45,9
9.-10.	9	679,7	75,5	67.-71.	10	313,9	31,4
11.-12.	6	658,3	109,7	72.-80.	9	271,4	30,2
13.-15.	9	1366,3	151,8	81.-90.	9	234,5	26,1
16.-20.	10	1171,5	117,2	91.-95.	10	212,4	21,2
21.-22.	7	690,0	98,6	96.-103.	10	288,9	28,9
23.-24.	7	704,1	100,6	104.-113.	9	213,0	21,3
25.-26.	8	1354,9	169,4	114.-120.	11	258,5	23,5
27.-	0			121.-132.	6	163,9	27,3
28.-31.	8	862,5	107,8	133.-134.	0		
32.-33.	5	473,5	94,7	135.-144.	7	163,2	21,9
34.-36.	8	764,3	95,5	145.	0		
37.-41.	9	803,0	89,2	146.-166.	6	119,7	20,0
42.-44.	5	362,0	72,4				

Tabelle VI GOT (mU/ml)

I. Frühgruppe (Therapiebeginn mit Streptokinase
1.-3. Stunde nach Infarktbeginn)

Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{x}$	Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{x}$
1.	0			40.-50.	12	1073,1	89,4
2.	2	13,1	6,6	51.	0		
3.-4.	16	165,7	10,4	52.-57.	9	500,2	55,6
5.-6.	12	199,9	16,7	58.	0		
7.-8.	9	262,0	29,1	59.-68.	12	535,4	44,6
9.-10.	6	297,0	49,5	69.-70.	0		
11.-12.	5	485,5	97,1	71.-77.	9	265,6	29,5
13.-15.	10	925,4	92,5	78.-79.	0		
16.-17.	4	451,0	112,8	80.-88.	8	199,5	24,9
18.-20.	7	876,3	125,2	89.	0		
21.-23.	5	796,0	159,2	90.-97.	6	157,1	26,2
24.	0			98.-99.	0		
25.-26.	5	556,3	111,3	100.-112.	8	182,0	22,8
27.-30.	9	1211,6	134,6	113.	0		
31.	0			114.-124.	8	147,4	18,4
32.-38.	8	740,5	92,6	125.-130.	0		
39.	0			131.-144.	6	94,6	15,8

Tabelle VII SGOT (mU/ml)

II. Spätgruppe (Therapiebeginn mit Streptokinase
ab 4. Stunde nach Infarktbeginn)

Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{X}$	Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{X}$
1.	7	942,4	134,6	58.-60.	0		
2.	9	2441,5	271,3	61.-67.	4	3635,0	908,8
3.	4	790,0	197,5	68.-70.	3	2324,0	774,7
4.-6.	6	2396,0	399,3	71.	0		
7.-10.	8	2839,1	354,9	72.-87.	7	4314,0	616,3
11.-13.	4	2137,0	534,3	88.	0		
14.-17.	7	5572,5	796,1	89.-95.	5	2637,5	527,5
18.-19.	0			96.-102.	7	4020,0	574,3
20.-24.	10	6843,0	684,3	103.-112.	0		
25.-30.	7	6036,0	862,3	113.-122.	6	3142,5	523,8
31.-32.	0			123.-134.	0		
33.-35.	5	2717,0	543,4	135.-143.	3	1695,0	565,0
36.-38.	0			144.-191.	5	1651,5	330,3
39.-46.	7	6248,0	892,6	192.-239.	5	1272,0	254,4
47.-50.	8	6809,5	851,2	240.-263.	0		
51.-52.	0			264.-335.	3	631,0	210,3
53.-57.	6	4047,0	674,5				

Tabelle VIII

LDH (mU/ml)

I. Frühgruppe (Therapiebeginn mit Streptokinase
1.-3. Stunde nach Infarktbeginn)

Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{x}$	Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{x}$
1.-2.	0			57.-58.	0		
3.-4.	7	975,2	139,3	59.-60.	4	2872,0	718,0
5.-6.	8	2058,0	257,3	61.-63.	0		
7.-8.	6	1737,0	289,5	64.-66.	4	2964,0	741,0
9.	0			67.-71.	0		
10.-12.	6	2709,0	451,5	72.-77.	4	2797,0	699,3
13.-16.	7	3515,5	502,2	78.-79.	0		
17.-20.	7	5482,0	783,1	80.-90.	4	2232,0	558,0
21.-22.	0			91.-95.	0		
23.-28.	6	4266,5	711,1	96.-107.	6	3353,0	558,8
29.-33.	6	5795,0	965,8	108.-112.	0		
34.	0			113.-120.	5	2921,5	584,3
35.-36.	4	3312,0	828,0	121.-130.	0		
37.-39.	0			131.-144.	3	1412,5	470,8
40.-42.	3	2576,0	858,7	145.-167.	0		
43.-48.	0			168.-239.	4	1689,2	422,3
49.-52.	5	4607,5	921,5	240.-263.	3	921,0	307,0
53.-56.	5	4405,0	881,0	264.-335.	4	1059,0	264,8

Tabelle IX LDH (mU/ml)

II. Spätgruppe (Therapiebeginn mit Streptokinase
ab 4. Stunde nach Infarktbeginn)

Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{x}$	Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{x}$
1.	8	79,0	9,9	30.-39.	10	263,0	26,3
2.	6	84,0	14,0	40.-42.	0		
3.-4.	4	40,5	10,1	43.-48.	10	246,0	24,6
5.	0			49.-54.	0		
6.-8.	7	96,5	13,8	55.-60.	6	113,5	18,9
9.	0			61.	0		
10.-12.	5	125,0	25,0	62.-63.	2	41,0	20,5
13.	0			64.-66.	0		
14.-17.	7	155,5	22,2	67.-71.	5	104,5	20,9
18.-19.	0			72.-95.	11	196,5	17,9
20.-23.	7	155,0	22,1	96.-119.	9	162,0	18,0
24.	0			120.-167.	11	217,3	19,7
25.-29.	4	102,5	25,6				

Tabelle X

GPT (mU/ml)

I. Frühgruppe (Therapiebeginn mit Streptokinase
1.-3. Stunde nach Infarktbeginn)

Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{X}$	Stundengruppe	N	S _(x)	$\bar{X}$
1.-2.	0			42.	1	13,3	13,3
3.-5.	4	34,3	8,6	43.-55.	0		
6.-7.	5	27,5	5,5	56.-57.	2	40,0	20,0
8.-9.	0			58.-65.	0		
10.-15.	7	101,5	14,5	66.	1	8,8	8,8
16.-19.	0			67.-71.	0		
20.	1	26,0	26,0	72.-95.	2	18,3	9,1
21.-31.	0			96.-119.	2	18,5	9,3
32.-36.	3	57,5	19,2	120.-167.	2	12,0	6,0
37.-41.	0						

Tabelle XI GPT (mU/ml)
 II. Spätgruppe (Therapiebeginn mit Streptokinase
 ab 4. Stunde nach Infarktbeginn)

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- =====
1. AGRESS, C.M., H, J. JACOBS, H.F. GLASSNER, N.A. LEDERER,
W.G. CLARK, F. WROBLEWSKI, A. KARMEN, J.S. La Due
Serum Transaminase Levels in Experimental Myocardial
Infarction
Circ. 11, 711 (1955)
 2. AGRESS, C.M., J.H.C. KIM
Evaluation of Enzyme Tests in the Diagnosis of
Heart Disease
Amer. J. Cardiol. 6, 641 (1960)
 3. AMELUNG, D.
Untersuchungen zur Größe der Eliminationsgeschwin-
digkeit von Fermenten aus dem Kaninchenserum
Z. physiol. Chem. 318, 219 (1960)
 4. AMELUNG, D.
Fermentdiagnostik interner Erkrankungen
(Stuttgart 1960)
 5. AMELUNG, D., L. HOFMANN, L. OTTO
Untersuchungen zur Haltbarkeit der Fermentaktivität
im Serum
Dtsch. med. Wschr. 91, 851 (1966)
 6. BRÜDIGAM, B., K.W. SCHNEIDER
Klinische Untersuchungen zur Pathogenese der Fer -
mentaktivitätserhöhungen der Glutaminsäure-Oxal-
essigsäure-Transaminase und Aldolase im Serum
Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 438 (1960)

7. FEISSELI, S., G.FORSTER, G.LAUDAHN, E.SCHMIDT,
F.W.SCHMIDT
Normal-Werte und Alterung von Hauptketten-Enzymen
im Serum
Klin.Wschr. 44, 390 (1966)
8. FLETCHER, A.P., N.ALKJAERSIG, S.Sherry
The Maintainance of a sustained Thrombolytic State
in Man.
I. Induction and Effects
Clin. Invest. 38, 1096 (1959)
9. FLETCHER, A.P., S.SHERRY, N.ALKJAERSIG, F.E.SMYRNIOTIS,
S.JICK
The Maintainance of a sustained Thrombolytic State
in Man .
II. Clinical Observations on Patients with Myocardial
Infarction
Clin. Invest. 38, 1111 (1959)
10. FORSTER, G.
Zur Enzymdiagnostik von Herzinfarkt und Myopathien
Schweiz.Med.Wschr. 97, 329 (1967)
11. FORSTER, G., J.ESCHER
Die Kreatinphosphokinase in der Diagnostik von Herz-
infarkt und Myopathien
Helv.Med.Act. 28, 518 (1961)
12. GERLACH, U.
Pathophysiologische Grundlagen für die ärztliche
Beurteilung von Enzymbestimmungen im Serum
Med.Welt 1964, I, 740
13. GROSS, R. W.HARTL, G.KLOSS, B.RAHN
Thrombolyse durch Infusion hochgereinigter Streptase
Dtsch.med.Wschr. 85, 2129 (1960)

14. HAMFELT, A.

The effect of Pyridoxal Phosphate on the Amino-transferase assay in blood

Scand.J.clin.lab.Invest. 18 Suppl.92,181 (1966)

15. HESS, B.

Enzyme im Blutplasma

G.Thieme Verlag, Stuttgart 1962

16. KARMEN, A., F.WROBLEWSKI, J.La Due

Transaminase Activity in Human Blood

J.clin. Invest. 34, 126 (1955)

17. KÖRTGE, P., F.PRAETORIUS, B.SCHNEIDER, F.HECKNER,
J.van de LOO, F.A.PEZOLD, H.POLIWODA, R.SCHMUTZLER,
D.ZEKORN

Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes.

III.Zusammenfassende Beurteilung unter Einschluß der Enzymauswertung

Dtsch.med.Wschr.

18. KÜSTNER, W., C.EVERS

LDH-Isoenzyme beim Herzinfarkt

Med.Klin. 61, 623 (1966)

19. La Due, J.S., F.WROBLEWSKI, A.KARMEN

Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Activity in Human Acute Transmural Infarction

Science 120, 497 (1954)

20. LIPPSCHUTZ, E.J., J.L.AMBRUS, C.M.AMBRUS, J.CONSTANT,
A.C.REKATE, G.L.COLLINS, J.E.SOKAL

Controlled Study of the Treatment of Coronary Occlusion with Urokinase-Activated Human Plasmin

Amer. J.Cardiol. 16, 93 (1955)

21. NEUHAUS, G., U.HUMPERT, H.WELLER
Das Verhalten der SGOT-Aktivität nach Leberpunktionen
bei Patienten mit Schlafmittelvergiftungen
Dtsch.Arch.klin.Med. 210, 87 (1965)
22. NISSEN, N.J., P.RANLOV, J.WEIS-FOGH
Evaluation of four Different Serum Enzymes in the
Diagnosis of Acute Myocardial Infarction
Brit.Heart J. 27, 520 (1965)
23. POLIWODA, H., K.W.DIEDERICH, B.SCHNEIDER, R.RODENBURG,
F.HECKNER, P.KÖRTGE, J.van de LOO, F.A.PEZOLD,
F.PRAETORIUS, R.SCHMUTZLER, D.ZEKORN
Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herz-
infarktes.
II. Ergebnisse der elektrokardiographischen Unter-
suchungen
Dtsch.med.Wschr. 91, 978 (1966)
24. POLIWODA, H., R.SCHRÖDER, F.HECKNER
Erste Erfahrungen mit der fibrinolytischen Therapie
beim akuten Herzinfarkt
Dtsch.med.Wschr. 88, 218 (1963)
25. PRAETORIUS, F., P.KÖRTGE
Thrombolysis in Myocardial Infarction, Response
of Serum Enzymes
Angiology 17, 640 (1966)
26. ROTTHAUWE, H.W., S.KOWALEWSKI
Aktivierung und Alterung der Serum-Kreatin-Phosphokinase
Klin.Wschr. 45, 387 (1967)
27. RUEGSEGG, P., I.NYDICK, A.FREIMAN, J.S.La Due
Serum Activity Patterns of Glutamic Oxaloacetic
Transaminase, Glutamic Pyruvic Transaminase and
Lactic Dehydrogenase Following graded Myocardial
Infarction in Dogs
Circ.Res. 7, 4 (1959)

28. SCHMIDT, E., F.W.SCHMIDT, Ch.HERFARTH
Isoenzyme in der menschlichen Leber und ihre
intracelluläre Lokalisation
IX.Mitteilung
(Ferment-Aktivitätsbestimmungen in der menschlichen
Leber)
Klin.Wschr. 40, 1133 (1962)
29. SCHMUTZLER, R., F.HECKNER, P.KÖRTGE, J.van de LOO,
F.A.PEZOLD, H.POLIWODA, F.PRAETORIUS, D.ZEKORN
Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herz-
infarktes.
I.Einführung, Behandlungspläne, allgemeine klini-
sche Ergebnisse
Dtsch.med.Wschr. 91, 581 (1966)
30. SCHMUTZLER, R., F.KOLLER
Die Thrombolyse-Therapie
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.22, 157 (1964)
31. SCHNEIDER, K.W., F.G.LEHMANN
Die klinische Bedeutung neuer Enzymreaktionen für
die Herzinfarktdiagnostik
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 71, 427 (1965)
32. STICH, W., A.TSIRIMBAS
Die Enzymdiagnostik des Herzinfarkts
Internist 2, 592 (1961)
33. TANZER, M., C.GILLVARG
Creatine and Creatine Kinase Measurement
J.biol.Chem. 234, 3201 (1959)
34. VINCENT, W.R., E.RAPAPORT
Serum Creatine Phosphokinase in the Diagnosis of
Acute Myocardial Infarction
Amer.J.Cardiol. 15, 17 (1965)

Herrn Professor Dr.P.Körtge möchte ich für die Überlassung des Themas der vorgelegten Arbeit sowie sein reges Interesse daran danken.

Außerdem bin ich Herrn Dr.F.Praetorius für seine Anregungen und seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

=====

Am 7. März 1939 wurde ich, Hannelore Müller geb. Rosenfeld, als zweite Tochter des Syndikus Dr. jur. Kurt Rosenfeld und seiner Ehefrau Feodora geb. Metscher in Berlin-Wilmersdorf geboren. Nach dem Besuch der 25. Volksschule in Berlin-Hermsdorf, der Salvatorschule in Berlin-Waidmannslust und der Hans-Thoma-Schule in Berlin-Hermsdorf legte ich im Februar 1958 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1958 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Dort bestand ich 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit dem Prädikat "gut" und 1960 die ärztliche Vorprüfung mit "gut". Im Sommersemester 1965 schloß ich das Studium an der Freien Universität Berlin mit dem Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Augenklinik des Städtischen Krankenhauses Neukölln, an der Inneren und der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses, an der Kinderklinik am Mariendorfer Weg in Berlin-Neukölln und an der II. Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses am Urban.

Seit 1960 bin ich verheiratet und habe jetzt zwei Kinder.

Nach Erlangung meiner Approbation werde ich ab September 1967 an der Städtischen Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund in Berlin-Hermsdorf arbeiten.

